

TE-031にかんする臨床的研究

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
山路武久・北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎

堀 誠治・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

松本文夫・今井健郎・桜井 磐
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新規マクロライド系抗生剤 TE-031の吸収・排泄ならびに呼吸器感染症に対する臨床効果について検討した。

吸収・排泄：健康成人男子志願者 6 名を対象に、TE-031 200 mg, EM 400 mg を空腹時に 1 回内服させた時の血中濃度および尿中排泄を cross over 法により比較検討した。

TE-031は内服 2 時間後に最高血中濃度 $1.03 \mu\text{g/ml}$ に達し、血中半減期($T_{1/2}$)は3.53時間、血中濃度曲線下面積(AUC)は $6.87 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。EM では最高値($1.56 \mu\text{g/ml}$)は内服 2 時間後に得られたが、 $T_{1/2}$ は1.78時間、AUC は $6.05 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、TE-031は $T_{1/2}$ において有意に長く、またEM の半量使用にもかかわらず AUC は大きな値を示した。なお、TE-031の体内動態は probenecid との併用によっても影響されなかった。

臨床成績：呼吸器感染症20例に TE-031 を 1 日200~400 mg, 4~14日間経口投与した。

臨床効果は有効16例、やや有効 1 例、無効 3 例で、有効率は80.0%であった。細菌学的効果は、判定し得た 7 例の 3 菌種 7 株(*S. aureus* 1 株, *S. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 4 株)のうち *H. influenzae* の 1 株を除き他はすべて除菌された。

本剤によると思われる自覚的副作用としては食思不振が 1 例みられたのみであった。

また、臨床検査値の異常変動としては、GOT, GPT 等のトランスアミナーゼの一過性上昇が 2 例に認められた。

TE-031は大正製薬研究所で Erythromycin から合成した新しい macrolide 系抗生剤である。本剤は抗菌力の点では Erythromycin とほぼ同等であるが、胃酸に対する安定化が得られたために吸収性にすぐれ、組織への移行性および尿中への排泄性も良好であるという¹⁾。

今回、われわれは TE-031の吸収および排泄を検討し、併せて呼吸器感染症を対象に本剤の臨床検討を行った。

I. 血中濃度および尿中排泄

1. 対象および測定方法

健康成人男子志願者 6 名(Table 1)を対象に、TE-031 200 mg および Erythromycin stealate(EM)400 mg を空腹時に 1 回内服させたときの血中濃度および尿中排泄を cross over 法により検討した。

血中濃度は両剤ともに内服直前および内服 1, 2, 3,

4, 6, 8, 10時間後に採血して測定に供した。同時に両剤内服後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間の各尿

Table 1 Summary of healthy male volunteers

Case No.	Age (yrs)	Body weight (kg)
1	20	74
2	20	74
3	20	70
4	22	59
5	22	85
6	21	66
Mean	20.8	71.3
±S.D.	± 1.0	± 8.8

について尿中濃度を測定し、これに各時間帯での尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から12時間累積尿中回収率を求めた。

ついで probenecid が TE-031 の血中濃度および尿中排泄におよぼす影響を知る目的で、同一志願者 6 名について本剤 200 mg 内服 30 分前に probenecid 1000 mg を 1 回内服させた際の血中濃度および尿中濃度を前記の時間帯で測定し、TE-031 単独内服時のそれと比較した。

TE-031 および EM の濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌としたペーパーディスク法により行い、標準溶液は血中濃度測定の際にはコーンセーラ、尿中濃度測定には 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.2) を用いた。

さらに TE-031 (単独内服時と probenecid 併用時) および EM の血中濃度測定値をもとに、one compartment open model により薬動学的解析を行った。

2. 成績

1) TE-031 および EM の血中濃度・尿中排泄の比較

健康成人男子 6 名を対象に行った TE-031 200 mg および EM 400 mg, 1 回内服時の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 のとおりである。TE-031 200 mg 内服時には、内服後 1 時間で $0.98 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ の値をとったのち、2 時間後には最高値の $1.03 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後は漸減して 12 時間後には $0.14 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ となった。

一方、EM 400 mg 内服時には、1 時間後に $0.56 \pm 0.60 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後で最高値の $1.56 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後は TE-031 よりすみやかに減少して 12 時間後は $0.02 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ に低下した。

両剤の薬動学的パラメーターは Table 3 のとおりである。TE-031 では最高血中濃度 (Cmax) $1.11 \mu\text{g/ml}$, 最高血中濃度到達時間 (Tmax) 1.7 時間, 血中半減期 ($T_{1/2}$) 3.53 時間, 血中濃度曲線下面積 (AUC) $6.87 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であったのに対して、EM ではそれぞれ $1.88 \mu\text{g/ml}$, 2.2 時間, 1.78 時間, $6.05 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、TE-031 が $T_{1/2}$ において有意に長く、また EM の半量使用にもかかわらず AUC は大きな値を示した。

血中濃度測定と同時にに行った TE-031 および EM の尿中排泄は Table 4, Fig. 2 のとおりである。TE-031 の尿中濃度および尿中排泄量は 0~2 時間尿で $139.1 \pm 90.5 \mu\text{g/ml}$ と $16.5 \pm 6.7 \text{ mg}$, 2~4 時間尿で $250.3 \pm 65.9 \mu\text{g/ml}$ と $25.7 \pm 9.0 \text{ mg}$ の最高値を示し、以後は時間の経過とともに低下して、8~12 時間尿では $35.8 \pm 16.1 \mu\text{g/ml}$ と $9.0 \pm 2.3 \text{ mg}$ となったが、各時間帯において EM のそれより明らかな高値をとり、12 時間累積尿中回収率も EM の $3.6 \pm 2.1\%$ に対して、TE-031 では $36.9 \pm 5.3\%$ の高い回収率が得られた。

Table 2 Serum levels of TE-031 and EM

Cross-over (n=6)

Drug	Case No.	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
		1	2	3	4	6	8	12 (h)
TE-031 200mg	1	0.99	1.13	0.90	0.96	0.44	0.36	0.14
	2	1.09	1.31	0.97	0.93	0.59	0.36	0.18
	3	1.07	1.10	0.84	0.69	0.43	0.33	0.12
	4	1.09	0.84	0.82	0.79	0.68	0.32	0.13
	5	1.11	0.88	0.63	0.63	0.43	0.14	0.14
	6	0.54	0.90	0.74	0.82	0.42	0.22	0.14
	Mean ± S.D.	0.98 ± 0.22	1.03 ± 0.18	0.82 ± 0.12	0.80 ± 0.13	0.50 ± 0.11	0.29 ± 0.09	0.14 ± 0.02
EM 400mg	1	0.42	0.64	0.74	0.39	0.15	0.07	N.D.
	2	0.33	2.12	2.02	1.08	0.48	0.27	0.05
	3	0.32	1.76	2.93	1.47	0.69	0.36	0.09
	4	1.76	1.07	1.21	0.59	0.29	0.16	N.D.
	5	0.11	1.70	0.72	0.47	0.16	0.06	N.D.
	6	0.44	2.05	0.80	0.66	0.28	0.13	N.D.
	Mean ± S.D.	0.56 ± 0.60	1.56 ± 0.58	1.40 ± 0.90	0.78 ± 0.42	0.34 ± 0.21	0.18 ± 0.12	0.02 ± 0.04

N.D.: Not detected

2) TE-031の血中濃度・尿中排泄におよぼす probenecid の影響

TE-031 200 mg 内服30分前に probenecid 1000 mg を内服させたときのTE-031の血中濃度は、内服1時間後に $1.01 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ を呈したのち、以後は低下して12時間後には $0.15 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ となり、全経過を通じてTE-031単独内服時の血中濃度推移との間に有意の差は認められず(Table 5, Fig. 3), 薬動学的にも近似のパラメーター値を示した(Table 6)。この際の尿中排泄は Table 7, Fig. 4 のとおりで、各時間帯での尿中排泄量および回収率において両群間に差はみられず、12時間累積尿中回収率もTE-031単独内服時の $36.9 \pm 5.3\%$ に対して、probenecid 併用時でも $35.6 \pm 5.5\%$ であった。

II. 臨床成績

1. 対象および効果判定基準

呼吸器感染症のうち、急性扁桃炎1例、肺炎4例、急性気管支炎9例、慢性気管支炎2例、感染を伴った気管

支拡張症あるいは肺線維症3例、感染を伴った肺癌1例の計20例にTE-031を臨床使用した。年齢分布は19~81歳(平均47.4歳)、性別は男性8例、女性12例である。

TE-031の1日使用量は200~400 mgで、これを2~3分割により8例には食前、12例には食後投与した。使用期間は4~14日、総使用量は0.8~4.4 gである。

臨床効果は各主治医判定に従い、細菌学的効果は本剤使用後における原因菌の消長によった。

2. 成績

1) 臨床効果および細菌学的効果

臨床効果は急性扁桃炎、慢性気管支炎、感染を伴った気管支拡張症あるいは肺線維症の全例、肺炎の4例中3例、急性気管支炎の9例中7例の計16例(80%)に有効の結果を得た。

細菌学的効果を判定し得た7例の3菌種7株(*S. aureus* 1株, *S. pneumoniae* 2株, *H. influenzae* 4株)では、*S. aureus* および *S. pneumoniae* はすべて、*H. influenzae* は4株中3株の計7株中6株が除菌された(Table 8)。

Fig. 1 Serum levels of TE-031 and EM

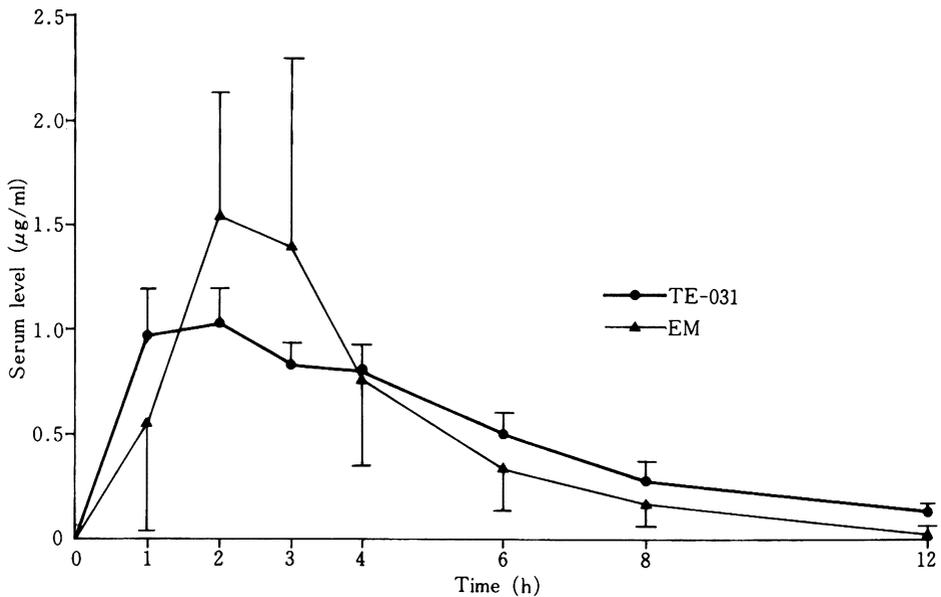


Table 3 Serum pharmacokinetic parameters

Drug		C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
TE-031	200mg	1.11	1.7	3.53	6.87
EM	400mg	1.88	2.2	1.78	6.05

Table 4 Urinary excretion of TE-031 and EM

Drug	Case No.	Cross-over (n=6)											
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Recovery rate (%)								
TE-031 200mg	1	38.4	13.2	221.0	35.8	298.0	21.2	72.7	5.9	40.3	9.6	85.7	42.9
	2	238.0	25.2	291.0	20.7	189.0	15.3	143.0	11.0	62.2	12.6	84.8	42.4
	3	147.0	21.8	160.0	19.8	98.2	12.8	29.2	7.9	43.2	9.8	72.1	36.1
	4	255.0	17.3	269.0	15.9	176.0	11.3	62.0	7.5	20.9	6.6	58.6	29.3
	5	84.8	6.2	347.0	37.8	97.4	12.9	75.0	9.5	27.1	8.7	75.1	37.6
	6	71.2	15.5	214.0	24.0	197.0	13.6	69.4	6.4	20.9	6.6	66.1	33.1
	Mean ± S.D.	139.1 ± 90.5	16.5 ± 6.7	250.3 ± 65.9	25.7 ± 9.0	175.9 ± 74.5	14.5 ± 3.5	75.2 ± 37.2	8.0 ± 1.9	35.8 ± 16.1	9.0 ± 2.3	73.7 ± 10.6	36.9 ± 5.3
EM 400mg	1	3.3	1.9	25.1	2.2	15.6	1.0	4.3	0.3	1.3	0.3	5.7	1.4
	2	70.5	2.7	42.7	0.8	46.8	5.0	21.4	2.5	4.6	1.5	12.5	3.1
	3	14.4	2.7	106.0	15.1	24.3	6.3	31.0	3.9	7.4	2.5	30.5	7.6
	4	60.0	4.1	95.5	5.3	35.5	2.7	8.3	0.9	3.6	0.7	13.7	3.4
	5	44.2	5.5	63.7	3.9	25.4	2.2	7.7	0.7	1.5	0.4	12.7	3.2
	6	20.8	5.2	29.1	2.4	29.6	3.0	4.1	0.7	2.0	0.6	11.9	3.0
	Mean ± S.D.	35.5 ± 26.8	3.7 ± 1.5	60.4 ± 34.2	5.0 ± 5.2	29.5 ± 10.7	3.4 ± 1.9	12.8 ± 11.0	1.5 ± 1.4	3.4 ± 2.3	1.0 ± 0.9	14.5 ± 8.3	3.6 ± 2.1

Fig. 2 Urinary excretion of TE-031 and EM

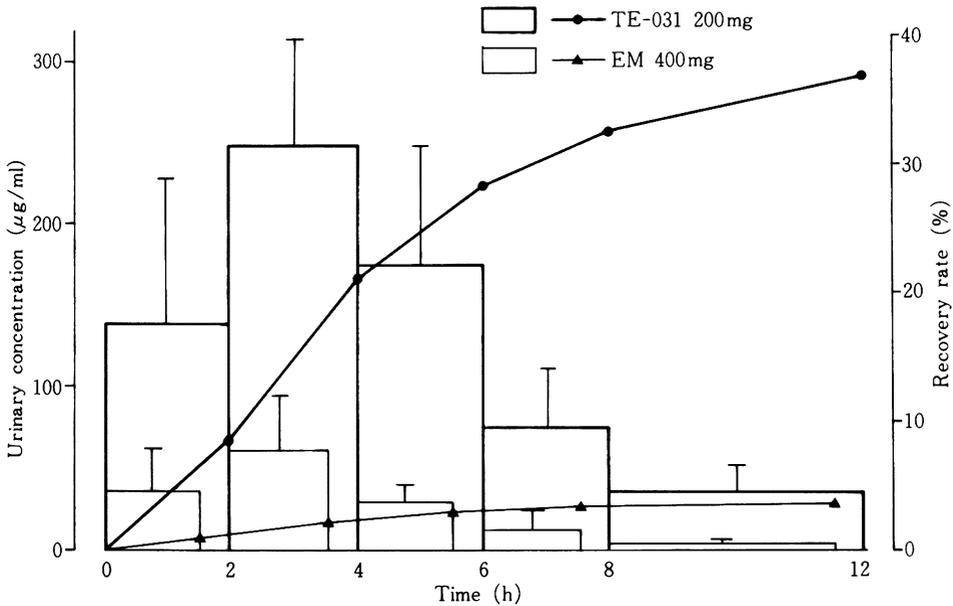
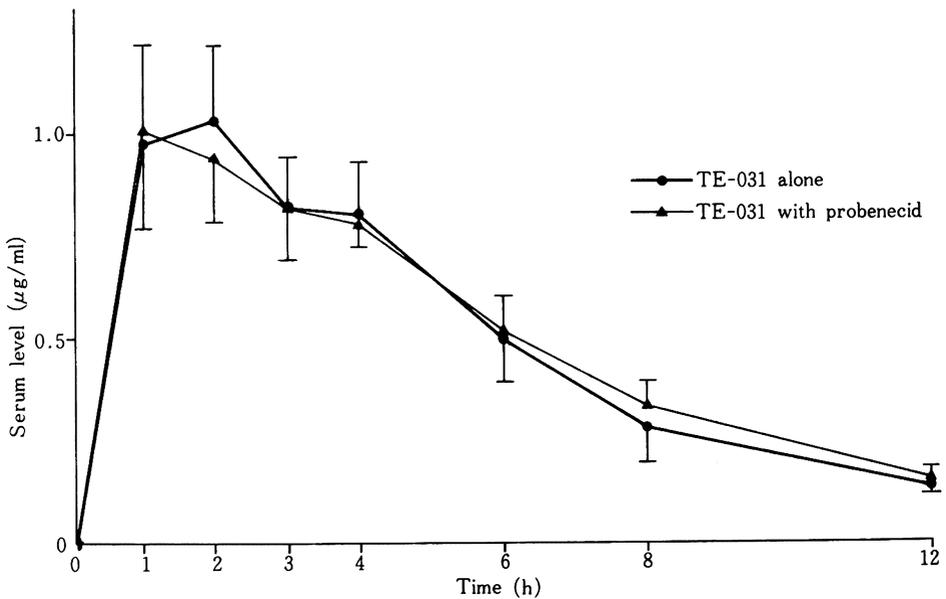


Table 5 Serum levels of TE-031 alone and with probenecid

(n=6)

Drug	Case No.	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
		1	2	3	4	6	8	12 (h)
TE-031 alone	1	0.99	1.13	0.90	0.96	0.44	0.36	0.14
	2	1.09	1.31	0.97	0.93	0.59	0.36	0.18
	3	1.07	1.10	0.84	0.69	0.43	0.33	0.12
	4	1.09	0.84	0.82	0.79	0.68	0.32	0.13
	5	1.11	0.88	0.63	0.63	0.43	0.14	0.14
	6	0.54	0.90	0.74	0.82	0.42	0.22	0.14
	Mean \pm S.D.	0.98 \pm 0.22	1.03 \pm 0.18	0.82 \pm 0.12	0.80 \pm 0.13	0.50 \pm 0.11	0.29 \pm 0.09	0.14 \pm 0.02
TE-031 with probenecid	1	0.99	1.18	0.93	0.86	0.60	0.37	0.17
	2	1.25	0.97	0.90	0.83	0.49	0.43	0.14
	3	1.01	0.98	0.83	0.75	0.58	0.27	0.13
	4	1.11	0.92	0.72	0.71	0.58	0.34	0.15
	5	1.06	0.87	0.94	0.80	0.43	0.29	0.10
	6	0.66	0.70	0.61	0.71	0.38	0.30	0.19
	Mean \pm S.D.	1.01 \pm 0.20	0.94 \pm 0.16	0.82 \pm 0.13	0.78 \pm 0.06	0.51 \pm 0.09	0.33 \pm 0.06	0.15 \pm 0.03

Fig. 3 Serum levels of TE-031 alone and with probenecid



2) 副作用および臨床検査値異常

自・他覚的な副作用としては、食思不振が1例(症例1)にみられたのみであった。また本剤使用前後における臨床検査値の異常変動としては、症例3においてGOT, GPT, AI-P, γ -GTP, 症例20においてGOT, GPT, AI-P, LDHの一過性上昇が認められた(Table 9)。

Ⅲ. 考 察

胃酸に対する安定性が高められたTE-031は、従来のmacrolide系抗生剤に比して高い血中濃度、良好な組織への移行性および尿中への排泄性を示すとされ、臨床的にもその有効性が期待されている¹⁾。

今回、われわれが行ったTE-031の血中濃度についての検討でも、本剤は200 mgの内服で2時間後には最高値の1.03 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、以後は時間の経過とともに漸減して、12時間後には0.14 $\mu\text{g/ml}$ となった。この血中濃度推移は400 mg内服時のEMのそれよりCmaxでは低値をとるものの、 $T_{1/2}$ が3.53時間と有意に長く、倍量使用したEMより大きなAUC(6.87 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)を示した。またTE-031は血中濃度値に個体差が少なく、吸収の均一性の点でもEMよりすぐれていることが示唆された。

従来、macrolide系抗生剤は内服ではわずかに3~5%が活性型のまま尿中に排泄されるのみであり、また腎排泄機序は糸球体濾過によるとされている²⁾。今回の検討でTE-031の尿中への排泄はEMにくらべて高濃度かつ高率であった。すなわち、TE-031 200 mgを1回内服した際の尿中濃度は、全経過を通じて400 mg内服時のEMより極めて高値をとり、12時間累積尿中回収率もEMの3.6%に対して、本剤のそれは36.9%と良好であった。このような両剤の尿中排泄態度の相違は、TE-031において未変化体に匹敵するほどの抗菌活性を有する主代謝物の14位水酸化体(M-5)が未変化体とほぼ同率に尿中に排泄されるためであろう³⁾と推察された。

Probenecidを用いてのTE-031の腎排泄機序にかんす

る検討では、本剤の血中濃度および尿中排泄はprobenecidによっても影響されず、本剤もまた他のmacrolide系抗生剤と同様に腎からの排泄には尿細管分泌の関与のないことが推定された。

TE-031を呼吸器感染症20例に1日200~400 mg、4~14日間使用した結果、有効16例、やや有効1例、無効3例、有効率80%の成績を得た。細菌学的には*S. aureus*および*S. pneumoniae*はすべてが、*H. influenzae*は4株中3株が除菌された。本剤の臨床分離株に対する最少発育阻止濃度(MIC)のピークは、*S. aureus*で0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae*で0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*H. influenzae*で1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で⁴⁾、*H. influenzae*に対するMICが前2菌種より高い。われわれの検討で*H. influenzae*の4株中3株が除菌されたのは、本剤の喀痰中移行が血中濃度と同等またはそれ以上に良好なこと⁵⁾、また動物実験で肺内濃度曲線下面積がEMより約70倍も大きいこと⁶⁾など、本剤の呼吸器系へのすぐれた移行性も一因であろうと考えられた。

副作用としては、症例1で本剤使用中の5日目より食思不振が出現したが、無処置のまま7日間の使用が可能であり、終了3日目には愁訴の改善がみられた。臨床検査値では、症例3においてGOT(55→742 IU)、GPT(40→458 IU)、AI-P(7.5→24.4 U)、 γ -GTP(34→103 IU)、症例20においてGOT(17→44 mU/ml)、GPT(9→89 mU/ml)、AI-P(2.1→18.6 BL U/L)、LDH(240→326 mU/ml)などの上昇が認められ、本療法終了後に諸検査値が正常範囲内あるいは旧に復したことから、本剤との因果関係は“多分関係あり”と判定された。

TE-031の1日常用量は200~400 mgと考えられ、従来の同系薬剤にくらべれば少量でよいが、これは吸収性がすぐれているためであり、この点を勘案すると安全性については、ひきつづき注意深い観察が必要であろう。なお、食前、食後内服別の臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性については、今回の成績からは結論が得られず今後の検討を待ちたい。

Table 6 Serum pharmacokinetic parameters

Drug	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
TE-031 alone	1.11	1.7	3.53	6.87
TE-031 with probenecid	1.03	1.3	3.99	7.04

Table 7 Urinary excretion of TE-031 alone and with probenecid

Drug	Case No.	(n=6)											
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Recovery rate (%)
TE-031 alone	1	38.4	13.2	221.0	35.8	298.0	21.2	72.7	5.9	40.3	9.6	85.7	42.9
	2	238.0	25.2	291.0	20.7	189.0	15.3	143.0	11.0	62.2	12.6	84.8	42.4
	3	147.0	21.8	160.0	19.8	98.2	12.8	29.2	7.9	43.2	9.8	72.1	36.1
	4	255.0	17.3	269.0	15.9	176.0	11.3	62.0	7.5	20.9	6.6	58.6	29.3
	5	84.8	6.2	347.0	37.8	97.4	12.9	75.0	9.5	27.1	8.7	75.1	37.6
	6	71.2	15.5	214.0	24.0	197.0	13.6	69.4	6.4	20.9	6.6	66.1	33.1
	Mean \pm S.D.	139.1 \pm 90.5	16.5 \pm 6.7	250.3 \pm 65.9	25.7 \pm 9.0	175.9 \pm 74.5	14.5 \pm 3.5	75.2 \pm 37.2	8.0 \pm 1.9	35.8 \pm 16.1	9.0 \pm 2.3	73.7 \pm 10.6	36.9 \pm 5.3
TE-031 with probenecid	1	41.5	24.3	184.0	19.9	191.0	14.9	85.2	9.7	27.1	8.6	77.4	38.7
	2	55.0	19.0	87.2	6.6	104.0	19.0	50.9	12.3	18.6	13.2	70.1	35.1
	3	108.0	21.0	83.1	18.8	91.7	14.1	32.7	7.9	18.0	5.6	67.4	33.7
	4	114.0	20.1	117.0	17.7	71.2	11.9	29.2	7.2	22.2	7.9	64.8	32.4
	5	114.0	23.9	196.0	26.1	120.0	19.1	40.0	10.2	20.3	10.1	89.4	44.7
	6	28.0	18.2	82.8	17.3	48.7	10.8	30.4	3.6	22.1	8.0	57.9	29.0
	Mean \pm S.D.	76.8 \pm 39.6	21.1 \pm 2.5	125.0 \pm 52.1	17.7 \pm 6.3	104.4 \pm 49.2	15.0 \pm 3.5	44.7 \pm 21.4	8.5 \pm 3.0	21.4 \pm 3.3	8.9 \pm 2.6	71.2 \pm 11.0	35.6 \pm 5.5

Fig. 4 Urinary excretion of TE-031 alone and with probenecid

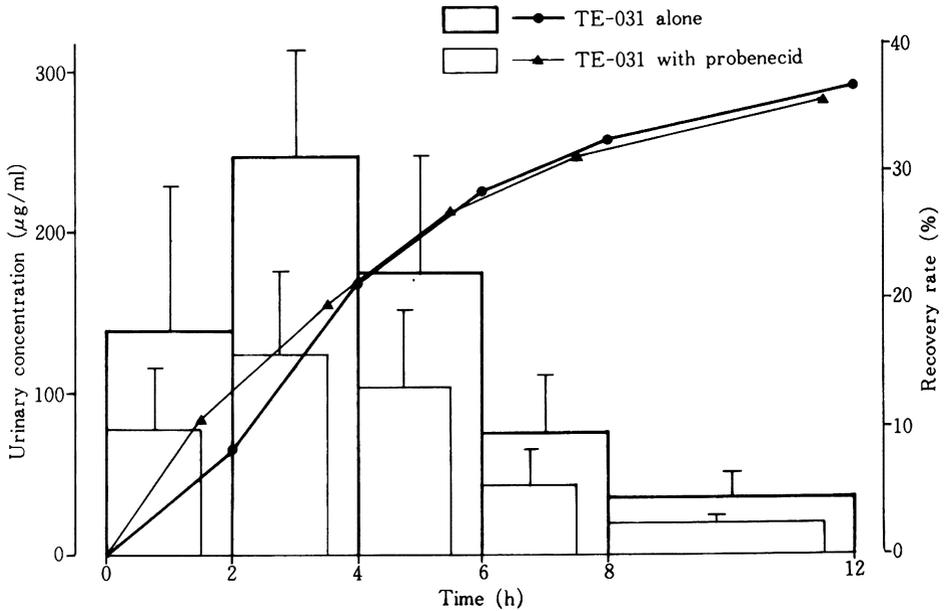


Table 8 Clinical results with TE-031

Case No.	Age · sex	Clinical diagnosis	Isolated organism	TE-031			Response		Side-effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological		
1	48 · F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	100 × 3	7	2.1	Good	Eradicated	Anorexia	Chronic nephritis
2	57 · F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 2	11	4.4	Good	Eradicated	—	—
3	81 · M	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	100 × 3	14	4.2	Good	Eradicated	GOT ↑, GPT ↑ Al-P ↑, γ-GTP ↑	Macroglobulinemia
4	39 · F	Pneumonia	N.D.	100 × 3	14	4.2	Fair	Inevaluable	—	—
5	37 · F	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	100 × 3	11	3.3	Good	Eradicated	—	—
6	19 · F	Acute bronchitis	N.D.	100 × 2	4	0.8	Good	Inevaluable	—	—
7	27 · M	Acute bronchitis	N.D.	150 × 2	10	3.0	Good	Inevaluable	—	—
8	30 · M	Acute bronchitis	N.T.	100 × 2	4	0.8	Good	Inevaluable	—	—
9	39 · F	Acute bronchitis	N.D.	100 × 3	7	2.1	Poor	Inevaluable	—	—
10	44 · F	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	100 × 3	4	1.2	Good	Eradicated	—	Bronchial asthma
11	26 · F	Acute bronchitis	N.D.	100 × 3	4	1.2	Good	Inevaluable	—	—
12	62 · F	Acute bronchitis	N.D.	100 × 3	7	2.1	Good	Inevaluable	—	Bronchial asthma
13	30 · M	Acute bronchitis	N.D.	100 × 3	4	1.2	Good	Inevaluable	—	—
14	70 · F	Acute bronchitis	N.D.	100 × 2	5	1.0	Poor	Inevaluable	—	Bronchial asthma Gastric ulcer
15	63 · M	Chronic bronchitis	N.D.	150 × 2	14	4.2	Good	Inevaluable	—	Bronchial asthma
16	64 · F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	150 × 2	7	2.1	Good	Eradicated	—	Chronic sinusitis
17	64 · M	Bronchiectasis with infection	N.T.	100 × 2	7	1.4	Good	Inevaluable	—	—
18	35 · M	Bronchiectasis with infection	<i>H. influenzae</i>	150 × 2	7	2.1	Good	Persisted	—	Chronic sinusitis
19	45 · F	Pulmonary fibrosis with infection	N.T.	150 × 2	7	2.1	Good	Inevaluable	—	Diabetes insipidus Rheumatoid arthritis Liver damage
20	68 · M	Infection with pulmonary cancer	N.T.	200 × 2	7	2.8	Poor	Inevaluable	GOT ↑, GPT ↑ Al-P ↑, LDH ↑	Pulmonary cancer

N.D. : Not detected N.T. Not tested

Table 9 Laboratory data on TE-031 administration

Case No.		PBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BL U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	398	12.6	10.7	24.9	22	11	1.3	17	0.8
	A	365	11.5	5.9	30.0	14	6	1.1	18	1.0
2	B	353	11.1	9.9	34.2	32	63	8.9	22	0.9
	A	374	11.6	5.5	43.5	10	8	6.0	17	0.6
3*	B	252	8.7	25.6	11.9	55	40	7.5	43.6	
	A	313	10.6	16.0	8.0	742	458	24.4	22.4	1.36
4*	B	414	12.9	10.3	34.6	30	26	7.6	16	0.7
	A	421	13.4	7.8	35.4	26	22	7.0	15	0.7
5*	B	449	13.9	6.7	24.8	28	29	5.6	19.6	0.86
	A	447	14.0	5.1	30.4	27	25	5.8	18.6	0.84
6	B	484	13.6	6.3	32.1	14	7	2.0	15	0.9
	A	434	12.5	6.8	34.7	17	7	1.7	15	0.8
7	B	578	17.4	6.0	23.0	19	22	1.7	17	0.8
	A	564	16.7	5.2	22.7	24	33	1.7	18	0.9
8	B	500	14.6	6.2	26.6	12	2	1.7	16	1.1
	A	485	14.4	5.1	25.0	11	3	1.8	12	1.0
9	B	433	14.3	7.8	36.5	15	11	2.1	14	0.7
	A	458	14.4	12.4	37.0	13	6	2.2	13	0.7
10*	B	404	12.1	9.6	26.4	21	18	6.9	16	0.8
	A	412	12.4	7.6	27.8	18	19	6.8	15	0.8
11*	B	464	14.1	7.9	24.6	18	14	6.5	18	0.78
	A	469	14.4	7.8	26.4	16	15	6.2	16	0.71
12*	B	503	15.4	8.1	35.4	15	15	6.9	16.4	0.7
	A	514	15.8	7.2	33.4	11	13	6.4	16.4	0.7
13*	B	513	16.0	5.8	17.0	18	14	7.1	16.4	0.69
	A	508	15.8	6.1	21.4	14	14	6.9	15.9	0.70
14	B	426	13.5	7.9	39.1	18	12	3.9	20	0.9
	A	422	13.3	7.4	35.5	16	8	3.7	15	0.8
15	B	508	15.7	8.0	33.5	16	11	1.9	16	0.8
	A	484	14.7	7.1	32.8	19	6	1.6	18	0.8
16	B	362	11.3	9.1	63.5	18	9	4.3	13	0.8
	A	374	11.5	7.6	70.8	18	8	3.8	18	0.9
17	B	449	14.6	6.6	29.9	21	23	1.8	24	0.9
	A	449	14.7	6.5	29.9	19	19	1.6	24	0.9
18	B	480	15.1	9.3	29.1	14	5	2.2	22	0.9
	A	499	15.4	8.0	33.6	17	10	2.2	20	0.9
19	B	426	12.4	8.5	23.6	58	41	2.3	13	0.7
	A	438	12.6	8.0	29.2	57	42	2.0	11	0.6
20	B	427	15.1	9.5	27.3	17	9	2.1	19	0.9
	A	414	14.4	12.1	51.3	44	89	18.6	18	0.8

* : GOT(IU), GPT(IU), Al-P(Kind King U)

B Before

A : After

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。TE-031, 盛岡, 1987
- 2) KAGAN, B. M. Antimicrobial therapy. 3rd Ed., W. B. SAUNDERS, 7. Macrolides : erythromycin, troleandomycin and josamycin (GRINSBURG, C. M.), pp. 84~97, 1980
- 3) SUWA, T., H. YOSHIDA, Y. KOHNO, K. FUKUSHIMA and H. KOBAYASHI : High distribution of TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, in the lung. 26th Intersci : Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, Abstract No. 417, 1986

CLINICAL STUDIES ON TE-031 (A-56268)

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA, SEJI HORI and TADASHI MIYAHARA
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

FUMIO MATSUMOTO, TAKERO IMAI and IWAO SAKURAI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital, Kanagawa

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine, Tokyo

We studied TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, to determine its absorption, excretion and clinical efficacy in respiratory tract infections.

Absorption and Excretion

Serum concentration and urinary excretion of TE-031 and EM were investigated in 6 healthy adult male volunteers after a single administration of TE-031 (200 mg) or EM (400 mg) in a fasting state by cross-over method.

The peak serum concentration of TE-031 was 1.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours after administration. The serum half-life ($T_{1/2}$) was 3.53 hours and the area under the curve (AUC) 6.87 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. The peak serum concentration of EM was 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours, serum half-life was 1.78 hours, and its AUC 6.05 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. The serum half-life of TE-031 was significantly longer than that of EM. Moreover, although the dosage of TE-031 was only half that of EM, its AUC was larger. Also, the pharmacokinetics of TE-031 were not altered by concomitant administration of probenecid.

Clinical Results

TE-031 was orally administered to 20 patients with respiratory tract infection in a daily dose of 200~400 mg for 4~14 days.

Evaluation of clinical efficacy was : good 16, fair 1, and poor 3, giving an efficacy rate of 80.0%. Bacteriological efficacy was investigated in 7 strains of 3 species (*S. aureus* 1, *S. pneumoniae* 2, and *H. influenzae* 4), isolated from 7 patients. All but one *H. influenzae* strain were eradicated.

The only subjective or objective symptom attributable to TE-031 was anorexia in one patient.

As abnormal changes in laboratory test values, transient increase in serum hepatocellular enzymes were detected in 2 patients.